

入院随机血糖及D-二聚体对急性胰腺炎 并发持续性器官功能衰竭的 预测价值

单梦琛, 任明翰, 韩荣双, 刘 婷, 田字彬*

青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛
Email: tianzbsun@163.com

收稿日期: 2021年9月21日; 录用日期: 2021年10月14日; 发布日期: 2021年10月22日

摘 要

目的: 本研究目的是探讨患者入院时随机血糖水平和D-二聚体水平及其他常见化验指标对急性胰腺炎患者发生持续性器官功能衰竭的预测作用。方法: 本研究回顾性纳入分析了2013年01月01日至2019年09月30日期间发病时间小于24小时并进入本机构接受系统治疗的急性胰腺炎患者共184例。这些患者根据是否发生持续性器官功能衰竭分为持续性器官功能衰竭组和非持续性器官功能衰竭组。随后, 分析患者的常见化验指标及临床资料, 并评估可能与发生持续性器官功能衰竭相关的危险因素及其对持续性器官功能衰竭的预测价值。结果: 在184位患者中, 其中124位未出现持续性器官功能衰竭和60位出现器官功能衰竭。单因素分析显示入院随机血糖、身体质量指数、血浆白蛋白、血清肌酐、尿素氮、血清钙、D-二聚体、白细胞计、甘油三酯、凝血酶原时间与发生持续性器官功能衰竭有关。多因素分析显示入院随机血糖、D-二聚体、身体质量指数和血清钙是持续性器官功能衰竭的独立危险因素。进一步分析显示, 分别建立预测模型来评估上述4个变量对急性胰腺炎患者发生持续性器官功能衰竭的预测价值, 以受试者工作特征曲线下面积表现预测作用, 入院随机血糖、D-二聚体、身体质量指数和血清钙的曲线下面积分别为0.780、0.771、0.670、0.249, 得到的预测持续性器官功能衰竭的最佳临界值分别为12.35 mmol/L、1283.3 ng/mL、25.92、2.39 mmol/L。结论: 入院随机血糖、D-二聚体、身体质量指数和血清钙对于急性胰腺炎患者并发持续性器官功能衰竭具有一定的预测价值。其中入院随机血糖预测价值最高, 其最佳预测值为12.35 mmol/L, D-二聚体预测价值随后, 最佳预测值为1283.5 ng/mL。这在临床上对于帮助早期识别潜在预后不良患者具有一定的临床实用价值。而急性胰腺炎患者血糖升高、D-二聚体升高与器官功能衰竭发生之间的机制等还需进一步探索。

关键词

急性胰腺炎, 入院随机血糖, 持续性器官功能衰竭, 预测

*通讯作者。

Predictive Value of Admission Random Blood Glucose and D-Dimer in Acute Pancreatitis Complicated with Persistent Organ Failure

Mengchen Shan, Minghan Ren, Rongshuang Han, Ting Liu, Zibin Tian*

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: tianzbsun@163.com

Received: Sep. 21st, 2021; accepted: Oct. 14th, 2021; published: Oct. 22nd, 2021

Abstract

Objectives: The purpose of this study is to explore the predictive effect of random blood glucose level, D-dimer level and other common laboratory indexes on persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. **Method:** From January 1, 2013 to September 30, 2019, a total of 184 patients with acute pancreatitis who had onset time less than 24 hours and received systematic treatment in our institution were included and analyzed retrospectively. According to the occurrence of persistent organ failure, these patients were divided into persistent organ failure group and non-persistent organ failure group. Then, the common laboratory indexes and clinical data of patients were analyzed, and the risk factors associated with persistent organ failure and its predictive value for persistent organ failure were evaluated. **Result:** Among 184 patients, 124 had no persistent organ failure and 60 had organ failure. Univariate analysis showed that admission random blood glucose, body mass index, plasma albumin, serum creatinine, urea nitrogen, serum calcium, D-dimer, leukocyte count, triglyceride, prothrombin time were associated with persistent organ failure. Multivariate analysis showed that admission random blood glucose, D-dimer, body mass index and serum calcium were independent risk factors for persistent organ failure. Further analysis showed that predictive models were established to evaluate the predictive value of the above four variables for persistent organ failure in patients with acute pancreatitis, and the area under the curve of subject working characteristic was used to predict the occurrence of persistent organ failure. The areas under the curves of random blood glucose, D-dimer, body mass index, and serum calcium were 0.780, 0.771, 0.670, and 0.249, respectively, and the optimal cutoff values for predicted persistent organ failure were 12.35 mmol/L, 1283.3 ng/mL, 25.92 mmol/L, 2.39 mmol/L, respectively. **Conclusion:** Admission random blood glucose, D-dimer, body mass index and serum calcium have certain predictive value for patients with acute pancreatitis complicated with persistent organ failure. The best predictive value of admission random blood glucose was 12.35 mmol/L, and the best predictive value of D-dimer was 1283.5 ng/ml. It has a certain clinical practical value for early identification of patients with potential poor prognosis. However, the mechanism between elevated blood glucose and D-dimer and organ failure in patients with acute pancreatitis needs to be further explored.

Keywords

Acute Pancreatitis, Admission Random Blood Glucose, Persistent Organ Failure, Prediction

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床中常见的以急腹症为表现的疾病,是由多种病因(包括胆源性、酒精性、高脂血症等)引起的腺泡细胞损伤及胰酶释放,继以发生胰腺自身消化从而可能导致胰腺炎、出血、坏死、全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)等严重后果的疾病[1]。按照其严重程度及预后可分为轻度 AP (mild acute pancreatitis, MAP)、中度 AP (moderately severe acute pancreatitis, MSAP)、重度 AP (severe acute pancreatitis, SAP)。其中, MAP 病情稳定、具有自限性,预后良好;而 SAP 伴有全身并发症持续性脏器功能衰竭(persistent organ failure, POF)和/或胰腺坏死(pancreatic necrosis, PN),病情凶险,进展快,临床死亡率达 30% [2]。AP 有两个死亡高峰期,早期常死于 POF,晚期常死于 PN 并发感染[3] [4]。故 AP 早期处理的关键问题是对 POF 发生的早期预测。既往研究中多使用 APACHE II 评分、BISAP 评分、Ranson 评分等对 POF 发生进行预测,此类评分项目复杂,部分耗时较长,准确性欠佳,临床使用中常受到限制[1] [5]。实验室指标具有实时、方便、可重复等优点,因此寻找单一实验室指标作为 AP 并发 POF 的预测标准成为近期研究热点。研究发现一类常见的生化指标如肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血清钙、D-二聚体、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆白蛋白(albumin, ALB)等,对 AP 严重程度或 POF 发生具有提示作用[6] [7] [8] [9]。

目前研究认为在急性疾病的背景下,既往无糖尿病及糖耐量受损的患者出现一过性血糖升高,称为应激性高血糖。应激性高血糖常伴随暂时的胰岛素抵抗状态和相对胰岛素缺乏,可能加剧炎症及氧化应激反应进而形成恶性循环[10]。应激性高血糖根据美国糖尿病协会定义为:空腹血糖 > 6.9 mmol/L 或随机葡萄糖 > 11.1 mmol/L [10]。目前研究发现应激性高血糖可作为各种危急重症患者病情严重程度的标志,对于心血管及脑血管系统急症等具有重要的提示作用[11] [12]。多篇文献报道均认为入院时随机血糖升高是预测 SAP 的重要危险因子[13] [14] [15]。这表明一过性血糖升高在预测 AP 患者发生 POF 中可能也有一定临床价值。

目前研究认为 AP 会诱导静脉血栓形成[16] [17] [18]。血栓形成是 AP 的血管并发症,也是导致 AP 发病和死亡的主要原因[19]。在最近的一项研究中发现,胰腺内被观察到血栓形成[20]。AP 死亡的早期高峰主要是由于全身炎症反应综合征,此时循环系统处于高凝状态并且可能诱发血栓形成,继而导致组织缺血加重原发病。在既往研究中,Abdulla 等研究者发现血小板的减少降低了蓝斑诱导的髓过氧化物酶水平和胰腺中性粒细胞的募集[21]。此外,肝素的使用可以减轻蓝斑诱导的胰腺损伤[20]。这些研究表明血栓形成对 AP 的预后具有重要影响。D-二聚体是一种可溶性纤维蛋白降解产物,在可疑的深静脉血栓形成和肺栓塞的诊断中可以发挥至关重要的辅助作用[22]。大量研究表明,D-二聚体是凝血和纤溶活化过程中一个有一定价值的标志物[23]。此外,D-二聚体水平在各种情况下升高,包括心房颤动[24]、急性冠脉综合征[25]和人类免疫缺陷病毒感染[26]等。这表明 D-二聚体可能在评估 AP 病情以及其全身并发症中发挥重要作用。因此,D-二聚体水平与 AP 患者发生 POF 的关系需要进一步研究。

因此,本研究探讨患者入院时随机血糖水平和次日空腹血清 D-二聚体水平及其他常见化验指标在 AP 患者伴有 POF 中的预测作用,为 POF 的早期发现、早期干预提供临床证据。

2. 材料和方法

2.1. 患者

我们回顾并分析了 2013-01-01 至 2019-09-30 期间出现 AP 典型症状至就诊时间小于 24 h 且首诊单位为青岛大学附属医院并接受系统治疗的患者。AP 的诊断标准包括典型的腹痛、血清淀粉酶和/或脂肪酶以及影像学证据[2]。排除标准如下：1) 基础循环系统疾病的患者；2) 基础肺功能不全或呼吸系统存在疾病；3) 基础肾功能不全患者；4) 既往 1 型及 2 型糖尿病患者。共有 184 名 AP 患者符合纳入本研究的条件。

2.2. 方法

患者入院后 2 h 内采取入院随机血糖，余化验指标血浆白蛋白(ALB)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、血清钙(Ca^{2+})、D-二聚体、白细胞计数(white blood cell, WBC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)为入院后次日晨空腹测量值。所有患者的治疗以《2013 年中国急性胰腺炎诊治指南》中推荐方案为指导治疗方案[27]。此外，本研究收集患者临床资料，包括性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、有无饮酒史等。回顾性研究所纳入的患者的临床资料、化验结果等均来自青岛大学附属医院信息管理系统所记载数据。

持续性器官功能衰竭的界定及分组

以《2013 年中国急性胰腺炎诊治指南》中推荐改良 Marshall 评分作为标准，分为 POF 组和非 POF 组[27]。诊断标准：器官功能衰竭持续 48 h 以上。器官功能衰竭包括：1) 心血管系统，定义为液体复苏后休克(收缩压 $< 90 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)持续存在；2) 呼吸系统，定义为氧合指数(OI, 氧分压/吸入氧浓度, 吸入氧浓度按照空气 21% 及纯氧 2 L/min 为 25%、4 L/min 为 30%、6~8 L/min 为 40%、9~10 L/min 为 50% 换算) < 300 或需要机械通气；3) 肾脏，定义为补液后血清 $\text{Cr} \geq 170 \mu\text{mol/L}$ 或患者因急性肾功能不全需要行血液透析。至少存在以上一项即界定为该患者存在持续性器官功能衰竭，将其归入 POF 组，反之则将其归入非 POF 组。

3. 统计分析

采用 SPSS (SPSS, 23.0 版, 美国伊利诺伊州芝加哥)软件进行统计学分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；分类变量以例数和百分数表示，分类变量之间的组间差异用卡方检验或 Fisher 精确检验进行分析。在单因素分析中被认为是显著的危险因素随后被纳入多因素 logistic 回归分析，以确定 AP 患者并发 POF 的独立危险因素。随后将独立危险因素用 ROC 曲线描述其对 POF 的预测价值绘制各指标的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)，计算曲线下面积(area under curve, AUC)，用最大约登指数法确定诊断 AP 并发 POF 的临界值(Cut-off 值)，计算敏感度、特异度。在所有统计分析中， $P < 0.05$ (双侧)被认为具有统计学意义。

4. 结果

图 1 所示本研究共纳入 184 例 AP 患者，最终病情进展出现 POF 60 例(POF 组)，占 32.6%，未出现 POF 124 例(非 POF 组)，占 67.4%。其中单发呼吸衰竭 49 例，单发肾衰竭 2 例，单发循环衰竭 0 例，合并发生呼吸衰竭与肾衰竭 7 例，呼吸衰竭与循环衰竭 1 例，呼吸衰竭与肾衰竭与循环衰竭 1 例。

表 1 所示，在单因素分析中，两组 AP 患者的性别构成、是否有饮酒史、年龄、APTT 的差异均无统计学意义($P > 0.05$)；POF 组 AP 患者入院随机血糖、BMI、ALB、Cr、BUN、 Ca^{2+} 、D-二聚体、WBC、TG、PT 的差异较非 POF 组患者有统计学意义($P \leq 0.05$)。其中，入院随机血糖、BMI、Cr、BUN、D-二

聚体、WBC、TG、PT 为 POF 组患者较非 POF 组患者升高；ALB、Ca²⁺为 POF 组患者较非 POF 组患者降低。

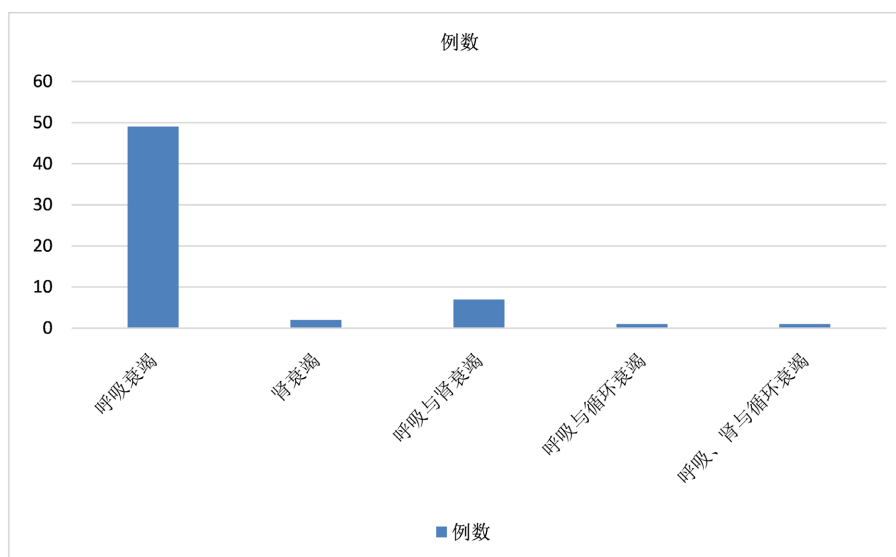


Figure 1. Clinical outcomes of 184 patients

图 1. 184 例患者临床结局

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of 184 patients

表 1. 184 例患者的临床及化验特点

	非 POF 组(<i>n</i> = 124), <i>n</i> (%) / $\bar{x} \pm s$	POF 组(<i>n</i> = 60), <i>n</i> (%) / $\bar{x} \pm s$	χ^2 值或 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别			1.032	0.201
男性(<i>n</i>)	77 (62.1)	43 (71.7)		
女性(<i>n</i>)	47 (37.9)	17 (28.3)		
饮酒史			0.067	0.796
无(<i>n</i>)	74 (59.7)	37 (61.7)		
有(<i>n</i>)	50 (40.3)	23 (38.3)		
年龄(岁)	52.06 ± 17.45	49.07 ± 18.26	1.073	0.285
BMI	25.29 ± 3.98	28.01 ± 4.20	4.276	<0.001
ALB (g/L)	38.97 ± 6.62	35.29 ± 8.68	2.897	0.005
Cr (μmol/L)	69.19 ± 19.34	117.22 ± 120.67	3.064	0.003
BUN (mmol/L)	5.37 ± 4.58	7.91 ± 6.89	2.593	0.011
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.05 ± 0.16	1.83 ± 0.27	5.597	<0.001
D-二聚体(ng/mL)	1131.52 ± 1156.74	2919.74 ± 2534.66	5.209	<0.001
WBC (×10 ⁹ /L)	11.44 ± 4.51	12.92 ± 4.45	2.100	0.037
TG (mmol/L)	5.43 ± 7.83	11.00 ± 11.80	3.320	0.001
入院随机血糖(mmol/L)	9.86 ± 3.47	14.91 ± 6.55	5.598	<0.001
PT (s)	11.97 ± 2.34	14.44 ± 7.29	2.566	0.013
APTT (s)	32.98 ± 6.79	36.63 ± 16.25	1.671	0.099

表 2 所示, 将单因素分析中存在统计学差异的变量纳入多因素 logistic 回归分析。多因素分析显示, BMI、Ca、D-二聚体和血糖仍是 AP 发生的独立的危险因素。BMI、D-二聚体和血糖的数值上升都预示 POF 发生风险的增加; Ca 变量数值下降预示 POF 发生风险的增加。其中 BMI 表现出最高的优势比(odds ratio, OR), 为 1.220, 95%置信区间为 1.076~1.384; 入院随机血糖的 OR 值仅次于 BMI, 为 1.212, 95%置信区间为 1.069~1.375; D-二聚体的 OR 值为 1.000, 95%置信区间为 1.000~1.001; 血清钙的 OR 值为 0.010, 95%置信区间为 0.001~0.166。

Table 2. Independent risk factors for POF in patients

表 2. 患者发生 POF 的独立危险因素

因素	回归系数	OR (95% CI)	P 值
入院随机血糖	0.193	1.212 (1.069, 1.375)	0.003
BMI	0.199	1.220 (1.076, 1.384)	0.002
D-二聚体	0.001	1.000 (1.000, 1.001)	0.043
Ca ²⁺	-4.619	0.010 (0.001, 0.166)	0.001

如表 3 及图 2 所示, 将表 2 中 4 个在本研究中确定为 POF 独立危险因素的连续变量分别建立预测模型来评估其对 AP 患者并发 POF 的预测作用, 以受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)表现预测作用, 入院随机血糖、D-二聚体、BMI 和 Ca²⁺的 AUC 分别为 0.780、0.771、0.670、0.249。4 个作为独立危险因素的化验标志物其预测作用为入院随机血糖 > D-二聚体 > BMI > Ca²⁺。入院随机血糖、D-二聚体、BMI 和 Ca²⁺的预测持续性器官功能衰竭的最佳截断值分别为 12.35 mmol/L、1283.5 ng/mL、25.92、2.39 mmol/L。表 3 所示。入院随机血糖、D-二聚体、BMI 和 Ca²⁺的预测持续性器官功能衰竭的敏感度分别为 0.717、0.700、0.667、0.033; 其预测的特异度分别为 0.766、0.734、0.613、0。

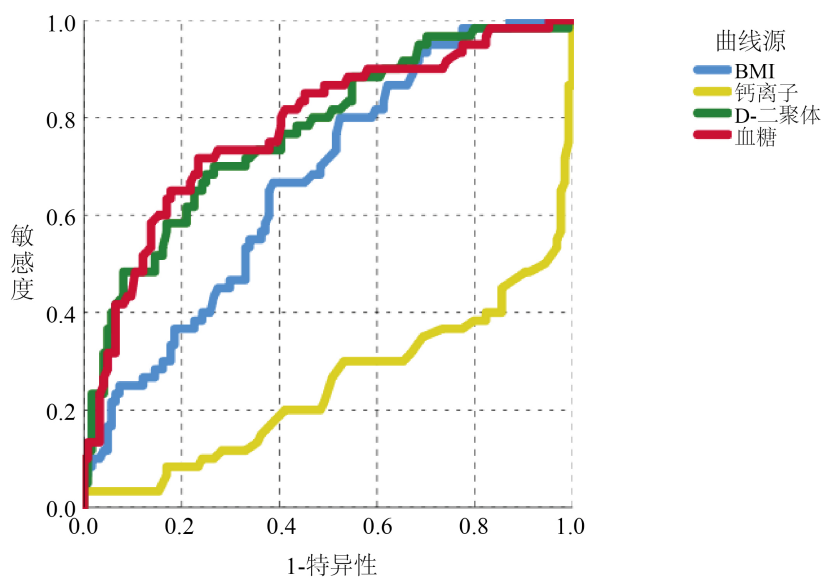


Figure 2. ROC curve representing predictive power

图 2. 表示预测能力的 ROC 曲线

Table 3. The comparison of The prediction effects of different models on POF
表 3. 比较不同模型对 POF 的预测作用

指标	AUC (95% CI)	P 值	Cut-off 值	敏感度(%)	特异度(%)
入院随机血糖	0.780 (0.707, 0.854)	<0.001	12.35 (mmol/L)	0.717	0.766
D-二聚体	0.771 (0.698, 0.844)	<0.001	1283.5 (ng/mL)	0.700	0.734
BMI	0.670 (0.591, 0.750)	<0.001	25.92	0.667	0.613
Ca ²⁺	0.249 (0.166, 0.331)	<0.001	2.39 (mmol/L)	0.033	0

5. 讨论

目前, 急性生理与慢性健康-II 评分、Ranson 评分、BISAP 评分、MCTSI 评分被认为判定是 AP 严重程度的诊断标准[27]。近些年来, 随着各种新型辅助检查学技术及实验室化验技术的发展, 越来越多的临床指标可以帮助临床医生对 AP 的严重程度和预后情况进行早期评估。一般认为, AP 是一种预后良好的自限性疾病。然而当其出现全身并发症并发展为重症胰腺炎时, 患者死亡率仍较高, 成为严重危害我国人民健康的疾病之一且发病率逐年增高[28]。AP 存在早时相和晚时相各一个死亡高峰期, 导致患者病死的主要原因为早期出现的 POF 和晚期出现的严重性胰腺及周围器官感染[29]。对于轻型 AP 治疗上以禁食和维持水电解质平衡等对症支持治疗为主; 而对于以早期出现 POF 的重型胰腺炎除以上治疗外还需注重受损脏器的维护, 必要时需给予精确计算的成分液体复苏、机械通气和肾脏替代疗法等[30] [31]。POF 目前诊断标准为持续 48 小时以上的改良 Marshall 评分 ≥ 2 分, 然而这需要对患者进行较长时间的观察和动态评估, 具有一定的临床滞后性[2]。因此早期识别 AP 患者是否可能随病程进行发展为 POF 对于临床救治具有十分重要的临床意义。

既往研究中, 许多学者使用各种类型的评分系统对 AP 患者发生器官功能衰竭进行[5]。然而, 各类评分系统包含较多难以获得的指标, 较为复杂并且临床应用中通常难以计算。在一项前瞻性研究的系统回顾中, 评估入院后 48 小时内 POF 的预测因素, 日本严重程度评分和急性胰腺炎床边严重程度指数被确定为最佳预测因素[32]。但这些分数太复杂, 无法立即计算。另一项研究使用了 Ranson、Glasgow、APACHE II 和 BISAP 评分系统之间的头对头比较, 发现入院 48 小时预测 AP 患者 POF 的最佳分类器是 Glasgow 评分[33]。许多有创或无创的方法, 包括生化指标、影像学表现和严重程度评分, 已被用于预测 POF。近年来, 利用实验室指标评估器官功能衰竭的研究较前日益增加。白细胞介素-6 显著提高了对重症急性胰腺炎的预测价值, 但难以检测[34]。随着全自动检测技术的出现, 白细胞介素-6 目前正在一些医院临床应用[35]。作为胰腺炎的两个主要标志物的血清脂肪酶和淀粉酶的水平也被证明与疾病的严重程度不成比例[36]。

在本研究中, 我们检测了 AP 患者常见血液实验室指标与 POF 发生的关系。在本单位进行的是的单中心回顾性研究。在本研究的单因素分析中, 我们发现入院随机血糖、BMI 值、血肌酐、尿素氮、D-二聚体、白细胞计数、甘油三酯、凝血酶原时间为 POF 组患者较非 POF 组患者升高; 白蛋白、血钙为 POF 组患者较非 POF 组患者降低。在多因素分析中, 我们的结果显示, 入院随机血糖、BMI 值、血钙浓度、D-二聚体是 AP 患者并发 POF 的独立危险因素, 与非 POF 组患者相比, POF 组患者入院时检测到的入院随机血糖、D-二聚体和 BMI 升高, 而血钙浓度显著降低。同时上述指标对于 POF 发生也具有一定的预测价值。

BMI 在本研究中也被认为是 POF 发生的独立危险因素, 并显现出较好的预测价值。在 Smeets 等研究发现, 肥胖与 AP 患者发生器官衰竭和多器官衰竭独立相关[37]。BMI 作为国际上常用的量化肥胖情况

的常用指标,考虑其对于器官衰竭亦有一定的提示作用。然而 Smeets 等研究进一步提示肥胖是通过影响血清甘油三酯水平进一步导致器官衰竭的,升高的血清甘油三酯水解产生过量的游离脂肪酸会造成细胞毒性并上调炎症递质,导致全身性炎症反应和器官衰竭。同样, Nawaz 等研究发现,疾病过程早期血清甘油三酯水平升高与 AP 患者 POF 的发生独立相关,而且这种关联是成比例的[38]。然而在我们的研究中,血清甘油三酯在 POF 组患者和非 POF 组患者中出现了明显的差异(11.00 ± 11.80 mmol/L vs. 5.43 ± 7.83 mmol/L),然而其在本研究中并未被证实为独立危险因素,但仍在临床中具有一定的实用价值。本研究中血清钙离子也是预测 POF 的独立危险因素,这与既往 Peng 等研究中所获得结果相似[9]。但血清钙离子在本研究中其对 POF 的预测价值差,其在临床的应用价值尚需进一步研究。而本研究中另一项独立危险因素是血清钙离子。既往有研究指出,随着活性氧的产生,线粒体钙离子持续增加,导致胰腺腺泡细胞坏死,并触发 SIRS,将中性粒细胞招募到炎症部位,导致活性氧进一步释放,损伤可能升级为恶性循环,导致器官功能障碍[39]。钙离子螯合作用通过减轻体外腺泡细胞中的钙离子超载来阻止酶原活化和空泡化[40],并改善体内急性胰腺炎的严重程度[41]。通过阻断钙离子信号减少过载可防止腺泡细胞坏死[42]。在小鼠模型中,在抑制钙离子释放激活通道后,发生 AP 的风险降低[43]。以上研究对钙离子影响急性胰腺炎的发生和发展机制提供了理论基础。然而在本中心的研究中,BMI 和血清钙作为独立危险因素被认为预测效能较低,因此在临床应用中存在一定缺陷。

D-二聚体在本研究中被认为具有较好的 POF 预测效能。D-二聚体水平是凝血和纤溶激活的标志物,可快速评估血栓活性,并根据临床决策规则安全排除可疑静脉血栓栓塞患者[44]。此外,D-二聚体由于其方便、稳定等优点,在临床上得到了广泛的应用。D-二聚体在本研究中被认为具有良好的预测价值,这与既往的研究结果相符。在既往的研究中, Maeda 等学者认为凝血系统的紊乱和胰腺炎症反应及全身并发症的发生发展密切相关[18]。Wan 等学者的回顾性观察研究中表示 D-二聚体水平较高的 AP 患者胰腺坏死和器官衰竭的发生率高于正常的 D-二聚体患者,且具有较好的预测价值,提示 AP 的严重程度与血栓形成密切相关[45]。与这些先前的结果相似,我们的结果暗示 D-二聚体水平可能是预测 AP 严重程度的潜在生物标志物。D-二聚体水平可预测 AP 严重程度的可能性可由以下致病机制解释。在 AP 发病时,胰腺酶的异常激活会导致胰腺炎症和损伤,进而诱发血栓形成,进一步加重损伤[46]。AP 患者出现两个死亡高峰,即全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征引起的早期死亡和胰腺癌后 MODS 合并败血症引起的晚期死亡坏死和感染。全身炎症是 VTE 发生的常见危险因素[22]。很明显,炎症反应和凝血反应之间存在串扰。长期以来,凝血系统的紊乱被认为与疾病有关全身和局部胰腺炎并发症的发病机制[18]。除了胰腺本身的血栓形成外,胰腺炎还导致冠状静脉血栓形成和内脏静脉血栓形成[47]。D-二聚体是一种常见的血栓形成指标,通过监测胰腺和胰腺外血栓形成,可能在 AP 严重程度的评估中发挥重要作用。在我们的研究中,与 D-二聚体水平正常的 AP 患者相比,D-二聚体水平高的 AP 患者胰腺坏死和器官衰竭的发生率更高。提示 AP 的严重程度与炎症和血栓形成密切相关。

除以上实验室化验指标外,本研究提示入院随机血糖对 AP 并发 POF 预测能力最强。其预测价值在 12.35 mmol/L 时预测价值最大,ROC 曲线下面积为 0.780 。患者入院随机血糖的升高可能与机体应激状态相关。应激高血糖在危重病人中很常见,被认为是评价疾病严重程度和预后的指标。应激性高血糖主要由下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统及促炎细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 和白介素-6)共同介导,导致糖异生、糖原分解和胰岛素抵抗从而引起血糖升高,其目的是保持应激期间的稳态[10]。既往许多研究表明,应激性高血糖与不良的临床结果密切相关,包括死亡率、发病率、住院时间、感染和总体并发症[48] [49] [50]。在一些回顾性研究中证实了 POF 组和无 POF 组 AP 患者空腹血糖及随机血糖在组间存在统计学差异[51]。此外,患者发病期间血糖升高可能与患者胰腺炎症导致其功能受损相关。Egi 等人表明,在重症监护病房期间的高血糖与无既往糖尿病的 AP 患者的预后密切相关,但与既往糖尿

病患者的预后无显著相关性[52]。这表明,急性和慢性糖耐量受损可能是不同的病理生理实体,可能有不同的临床后果。因此,AP 早期的高血糖似乎很复杂,可能是由一些机制引起的,如不受控制的既往糖尿病、AP 严重发作对内分泌胰腺的损害以及与危重疾病相关的代谢应激[53]。

本研究结果提示入院随机血糖可能是预测 AP 严重程度的潜在生物标志物。本研究同时存在一定的局限性:1) 入院随机血糖受许多因素的影响,任何糖耐量异常和胰岛素相对或绝对缺乏、胰岛素抵抗也会影响入院随机血糖的水平,故本研究排除了既往诊断为糖尿病的患者,但仍不能完全排除本身已有糖耐量异常或潜在糖尿病患者,若需解决这个问题,目前可行的办法是在就诊期间留取糖化血红蛋白样本,然而本研究收集病历资料期间发现糖化血红蛋白检查比例低于 20%;2) 入院随机血糖水平与上次进食时间和食物成分存在相关性,在本研究中不可避免;3) D-二聚体水平受许多因素影响;任何增加纤维蛋白产生或分解的过程(包括怀孕、炎症、癌症和手术)也会增加 D-二聚体水平;4) 本研究为单中心回顾性研究,共纳入 184 例研究对象,故存在一定样本局限性。

6. 结论

综上所述,入院随机血糖、D-二聚体、身体质量指数和血清钙对于 AP 患者并发 POF 具有一定的预测价值。其中入院随机血糖预测价值最高,其最佳预测值为 12.35 mmol/L,这在临床上对于帮助早期识别潜在预后不良患者具有一定的临床实用价值。而 AP 患者血糖升高与 POF 发生之间的机制,以及在良好的血糖控制方案下是否可影响 AP 患者的转归等问题还需基础研究和设计良好的随机对照试验在未来进一步深入探索。

参考文献

- [1] Forsmark, C., Vege, S. and Wilcox, C. (2016) Acute Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1972-1981. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505202>
- [2] Banks, P.A., Bollen, T.L., Dervenis, C., Gooszen, H.G., Johnson, C.D., Sarr, M.G., Tsiotos, G.G. and Vege, S.S. (2013) Classification of Acute Pancreatitis—2012: Revision of the Atlanta Classification and Definitions by International Consensus. *Gut*, **62**, 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- [3] Pandol, S., Saluja, A., Imrie, C. and Banks, P. (2007) Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. *Gastroenterology*, **132**, 1127-1151. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.055>
- [4] Whitcomb, D. (2013) Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. *Gastroenterology*, **144**, 1292-1302. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.069>
- [5] Mounzer, R., Langmead, C., Wu, B., Evans, A., Bishehsari, F., Muddana, V., Singh, V., Slivka, A., Whitcomb, D., Yadav, D., et al. (2012) Comparison of Existing Clinical Scoring Systems to Predict Persistent Organ Failure in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **142**, 1476-1482; quiz e1415-1476. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.005>
- [6] Hong, W., Lin, S., Zippi, M., Geng, W., Stock, S., Basharat, Z., Cheng, B., Pan, J. and Zhou, M. (2017) Serum Albumin Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **2017**, Article ID: 5297143. <https://doi.org/10.1155/2017/5297143>
- [7] Koutroumpakis, E., Wu, B., Bakker, O., Dudekula, A., Singh, V., Besselink, M., Yadav, D., van Santvoort, H., Whitcomb, D., Gooszen, H., et al. (2016) Erratum: Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *The American Journal of Gastroenterology*, **111**, 1216. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.271>
- [8] Liu, C., Zhou, X., Ling, L., Chen, S. and Zhou, J. (2019) Prediction of Mortality and Organ Failure Based on Coagulation and Fibrinolysis Markers in Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Medicine*, **98**, Article ID: e15648. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015648>
- [9] Peng, T., Peng, X., Huang, M., Cui, J., Zhang, Y., Wu, H. and Wang, C. (2017) Serum Calcium as an Indicator of Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Emergency Medicine*, **35**, 978-982. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.006>

- [10] Dungan, K., Braithwaite, S. and Preiser, J. (2009) Stress Hyperglycaemia. *Lancet*, **373**, 1798-1807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
- [11] 雷丽雅. 应激性高血糖对急性脑出血预后的预测价值[J]. 中国误诊学杂志, 2003, 3(7): 1039-1040.
- [12] 魏显敬, 谢莲娜. 应激性高血糖对急性ST段抬高型心肌梗死患者院内转归及预后的影响[J]. 国际心血管病杂志 2019, 46(3): 170-175.
- [13] Jin, Z., Xu, L., Wang, X. and Yang, D. (2017) Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. *Medical Science Monitor*, **23**, 1026-1032. <https://doi.org/10.12659/MSM.900383>
- [14] Yuan, L., Tang, M., Huang, L., Gao, Y. and Li, X. (2017) Risk Factors of Hyperglycemia in Patients After a First Episode of Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort. *Pancreas*, **46**, 209-218. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000738>
- [15] Pendharkar, S., Asrani, V., Xiao, A., Yoon, H., Murphy, R., Windsor, J. and Petrov, M. (2016) Relationship between Pancreatic Hormones and Glucose Metabolism: A Cross-Sectional Study in Patients after Acute Pancreatitis. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, **311**, G50-G58. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00074.2016>
- [16] Berzigotti, A., García-Criado, A., Darnell, A. and García-Pagán, J. (2014) Imaging in Clinical Decision-Making for Portal Vein Thrombosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 308-316. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.258>
- [17] Harris, S., Nadkarni, N., Naina, H. and Vege, S. (2013) Splanchnic Vein Thrombosis in Acute Pancreatitis: A Single-Center Experience. *Pancreas*, **42**, 1251-1254. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182968ff5>
- [18] Maeda, K., Hirota, M., Ichihara, A., Ohmuraya, M., Hashimoto, D., Sugita, H., Takamori, H., Kanemitsu, K. and Baba, H. (2006) Applicability of Disseminated Intravascular Coagulation Parameters in the Assessment of the Severity of Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **32**, 87-92. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000186248.89081.44>
- [19] Lisman, T. and Porte, R. (2010) Activation and Regulation of Hemostasis in Acute Liver Failure and Acute Pancreatitis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **36**, 437-443. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254052>
- [20] Park, M., Iyer, S., Xue, X., Bragazzi Cunha, J., Gu, S., Moons, D., Pipe, S., Williams, J., Simeone, D., Shah, Y. and Omary, M. (2018) HIF1-alpha Regulates Acinar Cell Function and Response to Injury in Mouse Pancreas. *Gastroenterology*, **154**, 1630-1634.E3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.037>
- [21] Hackert, T., Pfeil, D., Hartwig, W., Gebhard, M., Büchler, M. and Werner, J. (2005) Platelet Function in Acute Experimental Pancreatitis Induced by Ischaemia-Reperfusion. *The British Journal of Surgery*, **92**, 724-728. <https://doi.org/10.1002/bjs.4966>
- [22] Di Nisio, M., van Es, N. and Büller, H. (2016) Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Lancet*, **388**, 3060-3073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1)
- [23] Weitz, J.I., Fredenburgh, J.C. and Eikelboom, J.W. (2017) A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [24] Hijazi, Z., Oldgren, J., Siegbahn, A. and Wallentin, L. (2017) Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*, **63**, 152-164. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255182>
- [25] Watanabe, H., Horita, N., Shibata, Y., Minegishi, S., Ota, E. and Kaneko, T. (2016) Diagnostic Test Accuracy of D-Dimer for Acute Aortic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Studies with 5000 Subjects. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 26893. <https://doi.org/10.1038/srep26893>
- [26] Triant, V.A., Lee, H., Hadigan, C. and Grinspoon, S.K. (2007) Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 2506-2512. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2190>
- [27] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海) [J]. 临床肝胆病杂志 2013, 29(9): 656-660.
- [28] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019年, 沈阳) [J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19(5): 321-331.
- [29] 芦波, 薛华丹, 赖雅敏, 钱家鸣, 杨红, 吴东. 感染性坏死对急性胰腺炎不良预后的影响[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(4): 244-248.
- [30] Fisher, J. and Gardner, T. (2012) The “Golden Hours” of Management in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, **107**, 1146-1150. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.91>
- [31] He, C., Zhang, L., Shi, W., Liang, X., Ye, Z., Zhang, B. and Liu, S. (2013) Coupled Plasma Filtration Adsorption Combined with Continuous Venovenous Hemofiltration Treatment in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **47**, 62-68. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318266f455>
- [32] Yang, C.J., Chen, J., Phillips, A.R., Windsor, J.A. and Petrov, M.S. (2014) Predictors of Severe and Critical Acute

- Pancreatitis: A Systematic Review. *Digestive and Liver Disease*, **46**, 446-451. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.01.158>
- [33] Gomatos, I.P., Xu, X., Ghaneh, P., Halloran, C., Raraty, M., Lane, B., Sutton, R. and Neoptolemos, J.P. (2014) Prognostic Markers in Acute Pancreatitis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **14**, 333-346. <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.897608>
- [34] Shahbaz, A.U., Zhao, T., Zhao, W., Johnson, P.L., Ahokas, R.A., Bhattacharya, S.K., Sun, Y., Gerling, I.C. and Weber, K.T. (2011) Calcium and Zinc Dyshomeostasis during Isoproterenol-Induced Acute Stressor State. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **300**, H636-644. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00900.2010>
- [35] Yang, Z., Zhang, Y., Dong, L., Yang, C., Gou, S., Yin, T., Wu, H. and Wang, C. (2015) The Reduction of Peripheral Blood CD4⁺ T Cell Indicates Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *PLoS ONE*, **10**, Article ID: e0125529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125529>
- [36] Oría, A., Cimmino, D., Ocampo, C., Silva, W., Kohan, G., Zandalazini, H., Szlagowski, C. and Chiappetta, L. (2007) Early Endoscopic Intervention versus Early Conservative Management in Patients with Acute Gallstone Pancreatitis and Biliopancreatic Obstruction: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Surgery*, **245**, 10-17. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000232539.88254.80>
- [37] Smeets, X., Knoester, I., Grooteman, K., Singh, V., Banks, P., Papachristou, G., Duarte-Rojo, A., Robles-Diaz, G., Kievit, W., Besselink, M., *et al.* (2019) The Association between Obesity and Outcomes in Acute Pancreatitis: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 316-322. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001300>
- [38] Nawaz, H., Koutroumpakis, E., Easler, J., Slivka, A., Whitcomb, D., Singh, V., Yadav, D. and Papachristou, G. (2015) Elevated Serum Triglycerides Are Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, **110**, 1497-1503. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.261>
- [39] Booth, D.M., Mukherjee, R., Sutton, R. and Criddle, D.N. (2011) Calcium and Reactive Oxygen Species in Acute Pancreatitis: Friend or Foe? *Antioxidants & Redox Signaling*, **15**, 2683-2698. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3983>
- [40] Raraty, M., Ward, J., Erdemli, G., Vaillant, C., Neoptolemos, J.P., Sutton, R. and Petersen, O.H. (2000) Calcium-Dependent Enzyme Activation and Vacuole Formation in the Apical Granular Region of Pancreatic Acinar Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 13126-13131. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.24.13126>
- [41] Mooren, F., Hlouschek, V., Finkes, T., Turi, S., Weber, I.A., Singh, J., Domschke, W., Schnekenburger, J., Krüger, B. and Lerch, M.M. (2003) Early Changes in Pancreatic Acinar Cell Calcium Signaling after Pancreatic Duct Obstruction. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 9361-9369. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207454200>
- [42] Gerasimenko, J.V., Gryshchenko, O., Ferdek, P.E., Stapleton, E., Hébert, T.O., Bychkova, S., Peng, S., Begg, M., Gerasimenko, O.V. and Petersen, O.H. (2013) Ca²⁺ Release-Activated Ca²⁺ Channel Blockade as a Potential Tool in Antipancreatitis Therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 13186-13191. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300910110>
- [43] Kim, M.S., Hong, J.H., Li, Q., Shin, D.M., Abramowitz, J., Birnbaumer, L. and Muallem, S. (2009) Deletion of TRPC3 in Mice Reduces Store-Operated Ca²⁺ Influx and the Severity of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, **137**, 1509-1517. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.042>
- [44] Lucassen, W., Geersing, G.J., Erkens, P.M., Reitsma, J.B., Moons, K.G., Büller, H. and van Weert, H.C. (2011) Clinical Decision Rules for Excluding Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **155**, 448-460. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007>
- [45] Wan, J., Yang, X., He, W., Zhu, Y., Zhu, Y., Zeng, H., Liu, P., Xia, L. and Lu, N. (2019) Serum D-Dimer Levels at Admission for Prediction of Outcomes in Acute Pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0989-x>
- [46] Kakafika, A., Papadopoulos, V., Mimidis, K. and Mikhailidis, D.P. (2007) Coagulation, Platelets, and Acute Pancreatitis. *Pancreas*, **34**, 15-20. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000240617.66215.d2>
- [47] Gonzelez, H.J., Sahay, S.J., Samadi, B., Davidson, B.R. and Rahman, S.H. (2011) Splanchnic Vein Thrombosis in Severe Acute Pancreatitis: A 2-Year, Single-Institution Experience. *HPB*, **13**, 860-864. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00392.x>
- [48] Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P., Milants, I., Van Wijngaerden, E., Bobbaers, H. and Bouillon, R. (2006) Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *New England Journal of Medicine*, **354**, 449-461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052521>
- [49] Brunkhorst, F., Engel, C., Bloos, F., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weiler, N., Moerer, O., Gruendling, M., Oepert, M., Grond, S., *et al.* (2008) Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*, **358**, 125-139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070716>

- [50] De La Rosa, G.C., Donado, J., Restrepo, A., Quintero, A., González, L., Saldarriaga, N., Bedoya, M., Toro, J., Velásquez, J., Valencia, J., *et al.* (2008) Strict Glycaemic Control in Patients Hospitalised in a Mixed Medical and Surgical Intensive Care Unit: A Randomised Clinical Trial. *Critical Care*, **12**, Article No. R120. <https://doi.org/10.1186/cc7017>
- [51] Mentula, P., Kylänpää, M.L., Kemppainen, E., Jansson, S.E., Sarna, S., Puolakkainen, P., Haapiainen, R. and Repo, H. (2005) Early Prediction of Organ Failure by Combined Markers in Patients with Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery*, **92**, 68-75. <https://doi.org/10.1002/bjs.4786>
- [52] Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C., Hart, G., Hegarty, C. and Bailey, M. (2008) Blood Glucose Concentration and Outcome of Critical Illness: The Impact of Diabetes. *Critical Care Medicine*, **36**, 2249-2255. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318181039a>
- [53] Xiu, F., Stanojic, M., Diao, L. and Jeschke, M. (2014) Stress Hyperglycemia, Insulin Treatment, and Innate Immune Cells. *International Journal of Endocrinology*, **2014**, Article ID: 486403. <https://doi.org/10.1155/2014/486403>